

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑦ 公開特許公報 (A)

昭63-11166

⑧ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑨ 公開 昭和63年(1988)1月18日

A 61 L 25/00
27/00

A-6779-4C
5779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑩ 発明の名称 生体用接着充填組成物

⑪ 特 願 昭61-184460

⑫ 出 願 昭61(1986)8月5日

優先権主張 ⑬ 昭61(1986)3月6日 ⑭ 日本(JP) ⑮ 特願 昭61-49854

⑯ 発 明 者 吉 田 道 雄 和歌山県有田市宮原町新町462
⑯ 発 明 者 島 川 周 三 滋賀県近江八幡市船木町1451-2
⑯ 発 明 者 大 八 木 薫 博 京都府京都市右京区梅津神田町56-3
⑰ 出 願 人 島 川 周 三 滋賀県近江八幡市船木町1451-2
⑱ 代 理 人 弁理士 新実 健郎 外1名

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

生体用接着充填組成物

2. 特 許 請 求 の 範 囲

- (1) 塩基性触媒を吸着した無機粉末と α -シアノアクリレートとを併合することを特徴とする生体用接着充填組成物。
- (2) 上記無機粉末0.13gに対して α -シアノアクリレート0.01~1mlが使用されることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の生体用接着充填組成物。
- (3) 無機粉末が酸化珪素、アルミナ、ジルコン、ヒドロキシapatite及び酸化チタンからなる群から選ばれるものであることを特徴とする特許請求の範囲第1項又は第2項記載の生体用接着充填組成物。
- (4) 塩基性触媒がジメチルパラトルイジン又はジヒドロキシエチルパラトルイジンであることを特徴とする特許請求の範囲第1項~第3項記載の生体用接着充填組成物。

(5) 塩基性触媒がアミノ酸からなる特許請求の範囲第1項~第3項いずれか1項記載の生体用接着充填組成物。

(6) アミノ酸がヒドロキシプロリン、グルタミン酸、プロリン、アラニン、アルギニン、アスパルチン酸、スレオニン、セリン、グリシン、バリン、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、ヒドロキシリジン、リジンおよびヒスチジンからなる群から選ばれる特許請求の範囲第5項記載の生体用接着充填組成物。

(7) アミノ酸がヒドロキシプロリンである特許請求の範囲第6項記載の生体用接着充填組成物。

(8) 無機粉末が塩基性触媒を0.01~5重量%の割合で吸着していることを特徴とする特許請求の範囲第1項~第7項記載いずれか1項記載の生体用接着充填組成物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、 α -シアノアクリレートを使用した生体用接着充填組成物に関するものである。

従来技術

従来、歯科用セメントとして磷酸亜鉛セメントやカルボン酸セメントなどが使用されているが、いずれも接着力はほとんどなく、充填結合により接合力を発揮しているだけであり、強度が弱く、接着強度ある歯科用セメントの開発が求められている。

他方、 α -シアノアクリレートは、一般に瞬間接着剤としてよく知られているものであり、短時間で強力な接着力が得られるため、工業的にも医学的にも広範に使用されている。

従って、歯科用の接着剤としても種々検討がなされているが、最新の文献「Quintessence of Dental Technology」第11巻、229～235頁(1986)にも記載されるように、水中での耐久性に問題があるので、口腔内で永久的に使用する部位には使

用できないとされてきたものである。

また、外科用接着剤としても、 α -シアノアクリレートは血管の接合や骨の接着などに使用されるが、非常に反応性が強いので、使用時の操作性や生体適合性などに問題があった。

発明の目的

本発明は、このような α -シアノアクリレートを使用して、安定して操作性よく使用でき、しかも生体適合性に優れた生体用接着充填組成物を提供することを目的とする。

発明の構成

本発明の生体用接着充填組成物は、塩基性触媒を吸着した無機粉末と α -シアノアクリレートからなるものである。

即ち、本発明では、 α -シアノアクリレートの反応触媒である塩基性触媒を無機粉末に吸着して使用することによって、 α -シアノアクリレートの反応を穏やかにし、その使用時の操作性を改良すると同時に、 α -シアノアクリレートを無機粉末表面で反応させることによって、当該組成物に

よる接着の耐水性を驚異的に高めるという予想されない効果が得られることとなる。

塩基性触媒を吸着した無機粉末と α -シアノアクリレートの混合割合は特に限定されないが、通常 α -シアノアクリレートは上記無機粉末0.13gに対して0.01～1ml程度の割合で使用されればよく、特に0.02～0.3mlの割合で使用されるのが好ましい。 α -シアノアクリレートの量が多すぎると流動性が高くなり、セメントとして使用できず、また少なすぎると所望の接着力を得ることができない。

また、無機粉末に吸着させる塩基性触媒の量は、無機粉末に対して0.01～5重量%程度であればよいが、通常0.05～0.3重量%であるのが好ましい。

本発明で使用される無機粉末は、不活性で無毒なものであればいずれでもよく、好ましいものとしては、例えば酸化珪素、長石、アルミナ、ジルコン、ヒドロキシアパタイト又は酸化チタンなどが含まれる。なお、無機粉末は80メッシュより

細かい微粉末を使用するのが好ましい。

また、塩基性触媒としては、ジメチルパラトルイジン(DMPT)又はジヒドロキシエチルパラトルイジン(DEPT)など一般的な触媒がいずれも使用できるが、それだけでなく、アミノ酸、例えばヒドロキシプロリン、グルタミン酸、プロリン、アラニン、アルギニン、アスパルチン酸、スレオニン、セリン、グリシン、バリン、メチオニン、イソコイシン、コイシン、チロシン、フェニルアラニン、ヒドロキシリジン、リジン、ヒスチジンなどを使用することもできる。アミノ酸は、従来このような触媒に使用できるとは考えられていなかったが、本発明の組成物では、非常に有効に働き、しかも生体に悪影響(毒性)を与えずに、生体適合性に優れていることが確認できた。

一般に使用しやすいアミノ酸は、ヒドロキシプロリン、グルタミン酸、プロリン、アラニンおよびアルギニンなどであり、特に、ヒドロキシプロリンの使用が好ましい。オキシプロリンは、白色

結晶であるため、組成物の調製が容易で、使用時の操作性もよく、また保存安定性に優れるものであり、調製した組成物を歯科用セメントとして使用した場合、第二象牙質の生成が早く、生体適合性も非常に高いことが確認されている。

なお、本発明の組成物はメチルメタクリレート、エチレングリコールジメタクリレートなど他のビニルモノマーを併合してもよいが、一般にその併合率は α -シアノアクリレートの15重量%以下であるのが好ましい。メチルメタクリレートを α -シアノアクリレートに対して9~11重量%程度添加した場合には、 α -シアノアクリレート単独使用の場合よりも接着性に優れた結果も得られている。

実施例

次に、本発明を実施例に従って更に詳しく説明する。

塩基性触媒DEPTを0.15wt%吸着させた石英粉末（水晶粉末）0.13gに、 α -シアノアクリレート0.08mmを混合したセメントA₁、お

C： α -シアノアクリレートと塩基性触媒からなる2液性接着剤（東亜合成化学工業株式会社製のスーパーセップ）

D：歯科用の磷酸亜鉛セメント

E：歯科用のカルボン酸セメント

第1表の結果から、本発明のセメントは非常に接着力が強く（ α -シアノアクリレート単独使用よりも強力な接着力を示す）、しかもその接着力は体温と同等の温度を有する水中に長期浸漬しても安定して保持されることがわかる。また、本発明のセメントでは接着間隔を0.5mmに広げても実用性ある接着力が得られた。

次に、本発明に従ったセメントA₁およびA₂の歯科用セメントとしての物性試験の結果を示すと次の通りである。

セメントA₁

凝固時間	約4分
破砕抗力	1200~1300 kgf/cm ²
被膜厚さ	22±2 μ m
崩壊率	0.030%

よびシーロドロシブリンを1.5wt%添加混合した石英粉末0.13gに、 α -シアノアクリレート0.08mmを混合したセメントA₂を接着剤に用いて、アクリル棒を突き合わせて接着し、その後、37℃の水中に浸漬放置し、接着強度の経時変化を引張試験により測定した。その結果を比較例の試験結果と共に第1表に示す。

第1表

セメントの種類	接着間隔(mm)	強度(kgf/cm ²)			
		24時間	1.5月	5.5月	16月
A ₁	0	244.0	271.3	329.3	134.2
A ₂	0.5	223.9	174.0	124.0	119.8
A ₃	0	355.0	330.5	360.3	184.5
A ₄	0.5	323.0	220.0	175.2	171.0
B	0	191.7	73.5	0	0
B	0.5	33.0	0	0	0
C	0	282.9	226.0	55.2	0
D	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0

注）セメントA₁およびA₂は本発明の製品であるが、B~Eは下記の通り公知の比較例である。

B： α -シアノアクリレート単独使用

牛歯に対する接着力

エナメル質（磷酸処理したもの）90 kgf/cm²

（無処理のもの）20 kgf/cm²

象牙質（10—30処理したもの）90 kgf/cm²

（無処理のもの）20 kgf/cm²

セメントA₂

凝固時間 約4分~8分

破砕抗力 1400~1500 kgf/cm²

被膜厚さ 20±3 μ m

崩壊率 0.027%

牛歯に対する接着力

エナメル質（磷酸処理したもの）112 kgf/cm²

（無処理のもの）48 kgf/cm²

象牙質（10—30処理したもの）110 kgf/cm²

（無処理のもの）20 kgf/cm²

なお、破砕抗力及び崩壊率の測定はJIS T 6602-1972に準じた方法で実施し、牛歯に対する接着力の測定は次の方法に従った。

牛歯エナメル質又は象牙質を#240 α エナメルペーパーで研削後、リン酸処理又は10—30

処理（クエン酸10%と塩化第二鉄3%の水溶液を用いたクリーニング）した表面に、中央に直径5mmの穴をあけた1cm角のセロファンテープを貼着し、該セロファンテープ上に穴を覆ってセメントを盛り上げ、アクリル棒を挿着し、引張試験をして、試験体と直径5mmの範囲で接着するセメントの接着強度を測定する。測定値は接着物を37℃の水中に24時間浸漬した後のものである。

この結果より、本発明のセメントは非常に強力な破砕抗力を有し、腐蝕率は通常の歯科用セメント（塩酸亜鉛セメント0.365%、カルボン酸セメント0.187%）に比して、極端に低く、性能よく歯科用セメントとして使用できることがわかる。

発明の効果

本発明の生体用接着充填組成物は、従来品と比較して

- (1) 生体に対する為害作用が少ない。
- (2) 水分による即硬性がある。
- (3) 被覆の厚さを薄くしても、従来品より優れた

接着力及び辺縁封鎖性が得られる。

- (4) 単に粉末と液体を混合使用すればよいので、非常に作業性よく使用できる。

などの利点がある。

例えば歯科用セメントとして使用する場合、型に露髄や接近髄に対する物理的、化学的刺激を遮断し、歯髄を保護し、有髄歯に対しては、覆髄剤・置装剤を兼ね備えたセメントとして利用でき、乳歯のセメント充填も可能となるなどの利点がある。

特許出願人 島 川 周 三

代 理 人 新 実 健 郎

外 1 名

Japan Patent Office

Public Announcement of Patent

Publication of Patent Application

Sho 63 - 11166

January 18, 1988

Intl. Cl3

A 61 L 25/00

27/00

Internal Control No.

A-6779-4C

6779-4C

Certification request

Non-certification request

Number of inventions: 1

Altogether 4 pages

Title of invention:

Adhesive filling composition used in biological forms.

Patent application: Sho 61-184460

Filed: August 5, 1986

Priority assertion: March 6, 1986

Application: Sho 61 - 49854

Inventor: Yoshida, D.

Address: Wakayama Ken, Arita Shi, Miyahara-machi, Shin cho 462

Inventor: Shimakawa, S.

Address: Shiga Ken, O-hachiman shi, Funagi-cho 1451-2

Inventor: Oyagi

Address: Kyoto-fu, Kyoto-shi, Yukyo-ku, Baiten, Kamida cho 56-3

Applicant: Shimakawa, S., and 1 other

Address: Shiga Ken, O-hachiman shi, Funagi-cho 1451-2

Agent: Niimi, K. and one other

Specification

1. Title of invention

Adhesive filling composition used for biological forms.

2. Scope of Claim(s)

(1) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms wherein joint utilization is made of an inorganic powder into which has been absorbed a base catalyst, and α -cyanoacrylate.

(2) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to Claim 1 wherein utilization is made of 0.01 - 1.0 ml of α -cyanoacrylate relative to 0.13g of the inorganic powder.

(3) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to Claim 1 or Claim 2 wherein the inorganic powder is comprised of a substance selected from the group which includes (oxidized quartzite), alumina, zircon, hydroxyapatite and titanium oxide.

(4) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to either Claim 1 or Claim 2, wherein the base catalyst is comprised of dimethyl-para-toluidine or dihydroxyethyl-para-toluidine.

(5) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to any one of Claims 1 - 3 wherein the base catalyst is comprised of an amino acid.

(6) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to Claim 5 wherein the amino acid is selected from the group which includes hydroxyproline, glutamic acid, proline, alanine, arginine, aspartic acid, threonine, serine, glycine, valine, methionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, hydroxylidene (PHONETIC), lysine and histidine.

(7) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to Claim 6 wherein the amino acid is comprised of hydroxypropylene.

(8) This invention relates to an adhesive filling composition used for biological forms according to any of Claims 1 - 7 wherein the inorganic powder has absorbed the base catalyst in the percentage weight of 0.01 - 5%.

3. Detailed description of invention

Industrial applications

This invention is concerned with an adhesive filling composition used for biological forms, in which utilization is made of α -cyanoacrylate.

Prior art technology

Under the prior art, as a cement used for dental purposes, utilization has been made of hydrochloric acid zinc cement or carbonic acid cement. However, in either case, there is very little adhesive force, the attachment force largely being a manifestation of the filling engagement. Hence, the cement used for dental purposes has had weak adhesive force.

On the other hand, α -cyanoacrylate is well known as a gap adhesive, and since a strong bond can be obtained in a relatively short period of time, it is used in a wide variety of industrial and medical applications.

Furthermore, various investigations have been undertaken with regard to its use as a dental adhesive. As is also recorded in "Quintessence of Dental Technology", Vol. 11, pp. 229 - 235 (1986), since there are problems associated

with durability when immersed in water, it is not suitable for continuous use in the oral cavity.

In addition, when utilized as an external medical adhesive, α -cyanoacrylate has been used for adhesion with blood vessels and bones. However, since there is extremely strong reactivity, there have been some questions associated with its functioning and appropriateness for use with biological forms.

Purpose of invention

The present invention uses a type of α -cyanoacrylate, which can be utilized in a stable manner, and has the objective of providing an adhesive filling composition which has superior characteristics when applied to biological forms.

Composition of invention.

The adhesive filling composition used for biological forms according to the present invention is comprised of an inorganic powder into which a base catalyst has been absorbed, and α -cyanoacrylate.

In other words, according to the present invention, through the absorption of the base catalyst which comprises the

reaction catalyst of the α -cyanoacrylate, the reaction of the α -cyanoacrylate occurs smoothly, thereby improving its functionality at the time of use. At the same time, by causing the reaction of the α -cyanoacrylate with the surface of the inorganic powder, the water resistance of the adhesive is increased in an unanticipated effect.

There is no particular limitation with regard to the proportional combination of the inorganic powder into which the base catalyst has been absorbed, and the α -cyanoacrylate. However, ordinarily it would be well for the α -cyanoacrylate to be used in the proportion of 0.01 - 1 ml relative to 0.13 g of the inorganic powder, and preferably in the range of 0.02 - 0.03 ml. If the amount of the α -cyanoacrylate is too great, then the degree of fluidity becomes high, making it impossible to use the material as a cement. In addition, if the amount is too small, it will be lacking in the required adhesive force.

In addition, it would be well if the amount of base catalyst absorbed in the inorganic powder was present in the percentage weight of 0.01 - 5% relative to the inorganic powder, and preferably in the range of 0.05 - 0.3%.

The inorganic powder utilized in the present invention should preferably be inactive and non-toxic, and appropriate

substances might include oxidized quartzite, feldspar, alumina, zircon, hydroxyapatite or titanite acid. Furthermore, the inorganic powder should preferably have a level of minuteness of about 80 mesh.

In addition, as the base catalyst, utilization might generally be made of either dimethyl-para-toluidine (DMPT), or dihydroxyethyl-para-toluidine (DEPT), etc. However, utilization might also be made of amino acid(s), such as hydroxyproline, glutamic acid, proline, alanine, arginine, aspartic acid, threonine, serine, glycine, valine, methionine, isocodine (PHONETIC), tyrosine, phenylalanine, hydroxylidine (phonetic), lysine, histidine, etc. Under the prior art, it was not known that the amino acids might be used for such a catalytic purpose. With the composition according to the present invention, there is extremely effective action, without any negative effect (i.e. toxicity) on biological forms, for which its applicability has been confirmed.

Generally, the easily utilized amino acids include hydroxyproline, glutamic acid, proline, alanine, and arginine, of which hydroxyproline is the most desirable.

Since hydroxyproline is comprised of white crystals, adjustment in the uniformity of the composition is easily

accomplished, and it has good functionality at the time of use. It is also superior in terms of stability. When the adjusted composition is used as a dental cement, the development of a secondary ivory quality occurs early, and high (ILLEGIBLE) bonding with the biological form.

Furthermore, the composition according to the present invention may include the joint use of vinyl monomers, including methyl methacrylate, and ethyleneglycol-dimethacrylate, etc. Generally it is desirable that the percentage weight of the percentage of the α -cyanoacrylate in a joint compound be less than 15%. If methylmethacrylate is added in a percentage ratio of 9-11% relative to the amount of α -cyanoacrylate, there is a superior level of adhesion than is achieved when the α -cyanoacrylate is used alone.

Embodiment

An explanation of the present invention is provided hereafter, with reference to an actual embodiment.

Where utilization is made of a compound cement A₁ which is comprised of a mixture of 0.08 ml of α -cyanoacrylate to which has been added 0.13 g of quartz powder into which has been absorbed 0.15% of the base catalyst DEPT, or a cement

A₂ which is comprised of a mixture of 0.08 ml of α -cyanoacrylate to which has been added 0.13 g of quartz powder into which has been absorbed 1.5% hydroxyproline, an acrylic (rod) is protrudingly attached. Subsequently, it is immersed in water at 37°C, and the adhesive force is measured by means of a number of pulling tests conducted over a period of time. The test results for the comparative samples are shown in Table 1.

Table 1

Cement Type	Adhesive Gap	Strength(kg/cm ²)			
		24 hr.	1.5 Mo.	5.5 Mo	16 Mo.
A1	0	244.0	271.3	329.3	134.2
A1	0.5	223.0	174.0	124.0	110.8
A2	0	355.0	330.5	360.3	184.5
A2	0.5	323.0	220.0	175.2	171.0
B	0	191.7	73.6	0	0
B	0.5	33.0	0	0	0
C	0	282.0	226.0	55.2	0
D	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0

Note: Cement A₁ and A₂ are both products according to the present invention, and B - E are known comparative examples, shown below.

B: α -cyanoacrylate single usage

C: A 2-(ILLEGIBLE) adhesive formed from α -cyanoacrylate and a base catalyst ("Supa-sebu" - PHONETIC; a product of Toa Gosei Chemical Corp.)

D: Hydrochloric acid zinc cement for dental use.

E: Carbonic acid cement for dental use.

From the results shown in Table 1, it can be seen that the cement according to the present invention has exceedingly strong adhesive force (the adhesive force is particularly stronger than that of α -cyanoacrylate when used alone). It is evident that the adhesive force remains stable, even when immersed in water for extended periods, even if the temperature of the adhesive is the same as that of the host body. In addition, with the cement prepared in accordance with the present invention, strong adhesion is achieved even if there is a gap of 0.5 mm.

Next are shown the results of tests undertaken with regard to the physical properties of the dental cement compositions A₁ and A₂.

Cement A₁

Congealment time:	Approx. 4 minutes
Break resistance:	1200 - 1300 kgf/cm ²
Covering membrane thickness:	22±2 μ
Collapse ratio	0.030%

Adhesive force relative to cow's teeth:

Enamel quality (treated with hydrochloric acid)	90 kgf/cm ²
(untreated)	20 kgf/cm ²
Ivory quality (3 - 10 treatments)	90 kgf/cm ²
(Untreated)	20 kgf/cm ²

Cement A₂

Congealment time:	Approx. 4 - 8 minutes
Break resistance:	1400 - 1500 kgf/cm ²
Covering membrane thickness:	20±3 μ
Collapse ratio	0.027%

Adhesive force relative to cow's teeth:

Enamel quality (treated with hydrochloric acid)	112 kgf/cm ²
(untreated)	48 kgf/cm ²
Ivory quality (3 - 10 treatments)	110 kgf/cm ²
(Untreated)	20 kgf/cm ²

Furthermore, crack resistance and collapse methods are accomplished in accordance with JIS T 6602 1972, measurements of adhesive force for live teeth being accomplished as follows.

After studying the live tooth and ivory qualities with regard to the application of 240 α emery paper, lincic acid (PHONETIC) treatment is applied, as well as 10 - 3 treatment (i.e. cleaning being accomplished with 10% quenic acid (PHONETIC) and a No. 2 chloride 3% aqueous solution) of the tooth surface. One cm of cellophane tape in which a 5mm hole has been opened is caused to adhere to the center of the tooth. Cement adhesive is then placed over the hole in the tape, and an acrylic rod is attached. Pulling tests are then undertaken to measure the adhesive force in a 5mm area. The measurement value is calculated at 37°C., after submersion in water for 24 hours.

From these results it was confirmed that the cement according to the present invention has extremely strong

resistance to cracking, and that the collapse ratio in comparison with (ordinary) cement used in dentistry (i.e. hydrochloric acid zinc cement 0.366%, carbonic acid cement 0.187%) is extremely low, the present invention showing a high level of performance when used as a dental cement.

Efficacy of invention

The adhesive filling composition used for biological forms, in comparison with that of the prior art, is such that:

- (1) There is no damaging effect caused to living forms.
- (2) Hardening is accomplished in the presence of aqueous components.
- (3) Even with a thin membrane, there is greater adhesive force and (ILLEGIBLE) than under the prior art.
- (4) Since it simply requires the mixing of a powder with a liquid, there is great functionability.

For example, when utilized as a dental cement, the physiological and chemical (ILLEGIBLE) relative to exposure and adhesion are (ILLEGIBLE) cut across, and the tooth is preserved. With existing teeth, utilization can be made of

a cement which is (ILLEGIBLE - built up?), and it is possible for the cement to also be used with the first set of teeth.

Applicant: Shimakawa

Agent: Niimi, K.